

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

21. 6. 2004

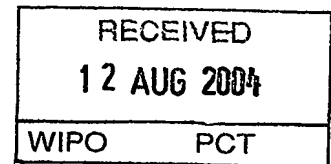
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月18日

出願番号
Application Number: 特願2003-172873
[ST. 10/C]: [JP 2003-172873]

出願人
Applicant(s): 宇部興産株式会社

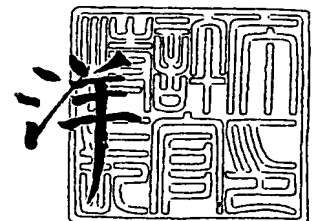


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP030601

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 西野 繁栄

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 弘津 健二

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 島 秀好

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 鈴木 忍

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 キナゾリン-4-オン化合物の製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

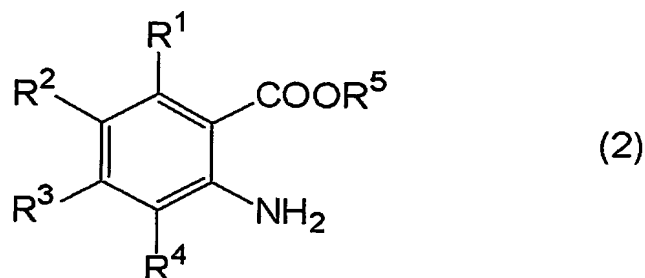
【化 1】



(式中、 R^0 は、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示されるアミン化合物の存在下、一般式 (2)

【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、置換基を有していても良い、反応に関与しない基を示す。又、 R^5 は、水素原子又は炭化水素基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。)

で示されるアントラニル酸化合物と、一般式 (3)

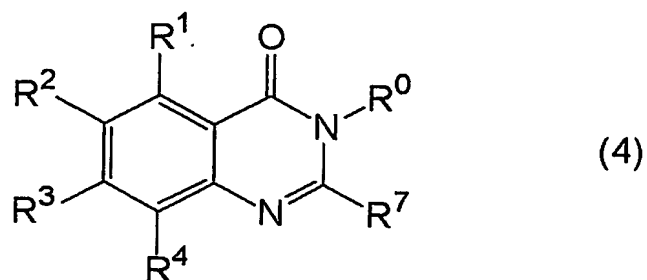
【化 3】



(式中、 R^6 は、炭化水素基を示し、 R^7 は、 $R^1 \sim R^4$ と同義である。)

で示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (4)

【化 4】



(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 は、前記と同義である。なお、 R^0 と R^7 が同時に水素原子であることはない。)

で示されるキナゾリン-4-オン化合物の製法。

【請求項 2】

R^6 が、メチル基又はエチル基である請求項 1 記載のキナゾリン-4-オン化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アントラニル酸化合物からキナゾリン-4-オン化合物を製造する方法に関する。キナゾリン-4-オン化合物は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

従来、アントラニル酸化合物からキナゾリン-4-オン化合物を製造する方法としては、以下の方法が知られている。

- ①5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題があった（例えば、特許文献1参照）。
- ②アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題があった（例えば、非特許文献

1 参照)。

③ギ酸アンモニウムの存在下、アントラニル酸メチルとホルムアミドを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用して高温で反応させなければならないという問題がある上に、目的物の収率が低いという問題があった(例えば、非特許文献 2 参照)。

【0003】

【特許文献 1】

欧州公開特許出願第1029853号公報(第17頁、実験項)

【0004】

【非特許文献 1】

Chem. Pharm. Bull., 46, 1926(1998)(第1927頁、実験項)

【0005】

【非特許文献 2】

J. Org. Chem., 1953, 138(第145頁、実験項)

【0006】

以上、いずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン-4-オン化合物の工業的製造方法としては有効ではなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸化合物からキナゾリン-4-オン化合物を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン化合物の製法を提供するものである。

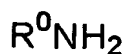
【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、一般式(1)

【0009】

【化 5】



(1)

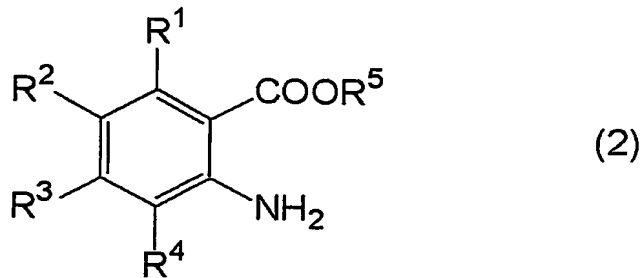
【0010】

(式中、 R^0 は、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示されるアミン化合物の存在下、一般式 (2)

【0011】

【化6】



(2)

【0012】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、置換基を有していても良い、反応に参与しない基を示す。又、 R^5 は、水素原子又は炭化水素基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。)

で示されるアントラニル酸化合物と、一般式 (3)

【0013】

【化7】



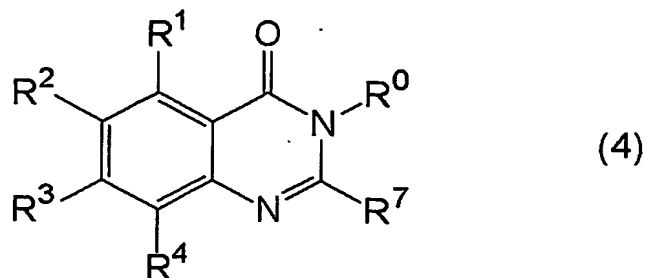
【0014】

(式中、 R^6 は、水素原子又は炭化水素基を示し、 R^7 は、 $R^1 \sim R^4$ と同義である。)

で示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (4)

【0015】

【化 8】



【0016】

(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 は、前記と同義である。なお、 R^0 と R^7 が同時に水素原子であることはない。)

で示されるキナゾリン-4-オン化合物の製法によって解決される。

【0017】

【発明の実施の形態】

本発明の反応において使用するアミン化合物は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、 R^0 は、水素原子又は炭化水素基であるが、炭化水素基としては、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、*p*-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等のアリール基を示す。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0018】

前記アミン化合物の使用量は、アントラニル酸化合物1モルに対して、好ましくは1~100モル、更に好ましくは3~40モルである。なお、アミン化合物の形状は特に限定されず、気体、液体又は固体のいずれの形状でも良く、有機溶媒（例えば、アルコール類）の溶液としても使用出来る。

【0019】

本発明の反応において使用するアントラニル酸化合物は、前記の一般式(2)で示される。その一般式(2)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又

は異なっているとしても良く、置換基を有しているとしても良い、反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基 (R^1 を除く) 又はカルボキシ基 (R^4 を除く) を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成しているとしても良い。

【0020】

前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0021】

前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【0022】

前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0023】

前記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0024】

前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0025】

前記アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0026】

前記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0027】

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アルキルチオ基又はアミノ基 (R^1 を除く) は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

【0028】

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0029】

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、ベンジルオキシル基、ピペリジルオキシル基、ピラニルオキシル基等のアルコキシル基；フェノキシル基、トルイルオキシル基、ナフチルオキシル基等のアリールオキシル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0030】

前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0031】

前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシル基、チオエトキシル基、チオプロポキシル基等のチオアルコキシル基；チオフェノキシル基、チオトルイルオキシル基、チオナフチルオキシル基等のチオアリールオキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0032】

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0033】

又、R⁵は、水素原子又は炭化水素基であるが、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0034】

本発明の反応において使用する有機酸化合物は、前記の一般式(3)で示される。その一般式(3)において、R⁶は、水素原子又は炭化水素基であるが、炭化水素基としては、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シ

クロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等のアリール基を示すが、好ましくはアルキル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0035】

又、 R^7 は、 $R^1 \sim R^4$ と同義であるが、 R^0 と R^7 が同時に水素原子であることはない。

【0036】

前記有機酸化合物の使用量は、アントラニル酸化合物1モルに対して、好ましくは1.0～15モル、更に好ましくは1.1～5.0モルである。

【0037】

本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンタノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0038】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸化合物1gに対して、好ましくは0～50g、更に好ましくは0～20g、特に好ましくは0～5gである。

【0039】

本発明の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、アミン化合物、アントラニル酸化合物、有機酸化合物及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40～200℃、更に好ましくは50～150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0040】

なお、最終生成物であるキナゾリン-4-オン化合物は、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

【0041】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0042】

実施例1 (6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積10mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00g(3.8mmol)、オルト酢酸エチル2.47g(15.2mmol)、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0ml(38mmol)を加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水20mlを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オン0.94gを得た(単離収率:86%)。

6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【0043】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)); 2.33(3H, s)、7.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.04(1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$)、8.35(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、12.23(1H, brs)

CI-MS(m/e); 287($M+1$)

【0044】

実施例2 (6-ヨード-3-メチルキナゾリン-4-オンの合成)

実施例1において、オルト酢酸エチル2.47g(15.2mmol)をオルトギ酸メチル1.61g(15.2mmol)に、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0ml(38mmol)を20重量%のメチルアミンのメタノール溶液5.0ml(28mmol)に変えたこと以外は、実施

例1と同様に反応を行った。その結果、茶灰色結晶として6-ヨード-3-メチルキナゾリン-4-オンが0.98gを得た(単離収率:90%)。

6-ヨード-3-メチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【0045】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)); 3.94(3H, s)、7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.09(1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$)、8.40~8.42(2H, m)

CI-MS(m/e); 287(M+1)

【0046】

実施例3 (6-ヨード-2,3-ジメチルキナゾリン-4-オンの合成)

実施例1において、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0ml(38mmol)を20重量%のメチルアミンのメタノール溶液5.0ml(28mmol)に変えたこと以外は、実施例1と同様に反応を行った。その結果、白色結晶として6-ヨード-2,3-ジメチルキナゾリン-4-オンが0.83gを得た(単離収率:73%)。

6-ヨード-2,3-ジメチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【0047】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)); 2.56(3H, s)、3.31(3H, s)、3.52(3H, s)、7.36(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.04(1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$)、8.36(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

CI-MS(m/e); 301(M+1)

【0048】

実施例4 (6-ヨード-2-フェニルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積20mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00g(3.8mmol)、オルト酢酸エチル1.13g(15.2mmol)、アニリン0.71g(7.6mmol)及びn-ペンタノール10mlを加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後濃縮し、濃縮液に水20mlを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6-ヨード-2-フェニルキナゾリン-4-オン0.87gを得た(単離収率:66%)。

6-ヨード-2-フェニルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【0049】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)); 7.51~7.58(6H, m)、8.17(1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$)、8.39(1H, s)、8.46(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

CI-MS(m/e) ; 349(M+1)

【 0 0 5 0 】

実施例 5 (6-ヨード-2-ベンジルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積20mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00g(3.8mmol)、オルト酢酸エチル1.13g(15.2mmol)、ベンジルアミン0.81g(7.6mmol)及びn-ペンタノール10mlを加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に1mol/l塩酸4mlを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6-ヨード-2-ベンジルキナゾリン-4-オン1.36gを得た(単離収率：99%)。

6-ヨード-2-ベンジルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【 0 0 5 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.32(2H, s)、7.32~7.36(5H, m)、7.49(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、8.11(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)、8.42(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、8.61(1H, s)

CI-MS(m/e) ; 363(M+1)

【 0 0 5 2 】

【発明の効果】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸化合物からキナゾリン-4-オン化合物を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン化合物の製法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸化合物からキナゾリン-4-オン化合物を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン化合物の製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、一般式 (1)

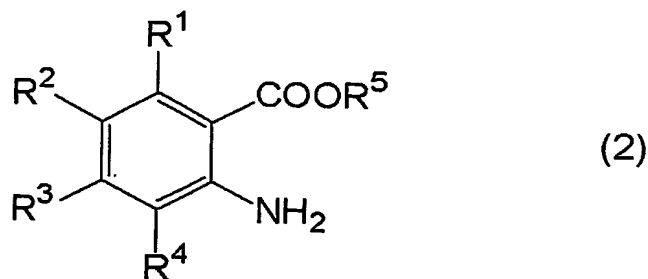
【化 1】



(式中、 R^0 は、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示されるアミン化合物の存在下、一般式 (2)

【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっているとしても良く、置換基を有しているとしても良い、反応に関与しない基を示す。又、 R^5 は、水素原子又は炭化水素基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成しているとしても良い。)

で示されるアントラニル酸化合物と、一般式 (3)

【化 3】



(式中、 R^6 は、炭化水素基を示し、 R^7 は、 $R^1 \sim R^4$ と同義である。)

で示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、キナゾリン-4-オン化合物の製法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

| | |
|---------|--------------------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2 0 0 3 - 1 7 2 8 7 3 |
| 受付番号 | 5 0 3 0 1 0 1 4 7 1 8 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第五担当上席 0 0 9 4 |
| 作成日 | 平成 1 5 年 6 月 1 9 日 |

< 認定情報・付加情報 >

| | |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成15年 6月18日 |
|-------|-------------|

次頁無

特願 2003-172873

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

住所変更

住所

山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏名

宇部興産株式会社